

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

ROYAUME DE BELGIQUE

MINISTERE DES AFFAIRES ECONOMIQUES
ADMINISTRATION DE LA POLITIQUE COMMERCIALE

4



REC'D 21 FEB 2000

WIPO EPO PCT

- 8. 02. 2000

(51)

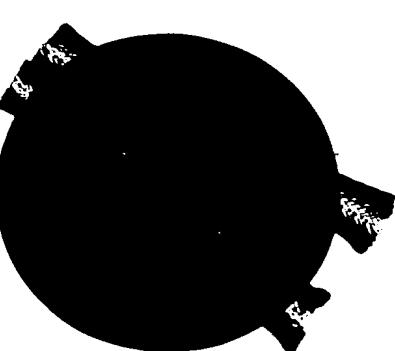
EP00/225

Il est certifié que les annexes à la présente sont la copie fidèle de documents accompagnant une demande de brevet d'invention tels que déposée en Belgique suivant les mentions figurant au procès-verbal de dépôt ci-joint.

Bruxelles, le -7.-1-2000

Pour le Conseiller de l'Office
de la Propriété industrielle

Le fonctionnaire délégué,

PETIT M.
Conseiller adjointSUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)PRIORITY
DOCUMENTSUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



OFFICE DE LA PROPRIETE INDUSTRIELLE

PROCES-VERBAL DE DEPOT
D'UNE DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

N° : 09900026

15. - 1 - 1999

Aujourd'hui, le en dehors des heures d'ouverture du bureau de dépôt, l'OFFICE DE LA PROPRIETE INDUSTRIELLE a reçu un envoi postal contenant une demande en vue d'obtenir un brevet d'invention relatif à : DERIVES DE SULFONAMIDES BENZENIQUES ET LEURS UTILISATIONS.

introduite par : SCHMITZ Yvon

agissant pour : UNIVERSITE DE LIEGE
Place du 20-Août 7
4000 LIEGE

en tant que mandataire agréé / ~~avocat/établissement de droit~~ du demandeur.

La réception de la demande de brevet susmentionnée a été actée ce jour, à 14.00 heures.

La demande, telle que déposée, contient les documents nécessaires pour obtenir une date de dépôt conformément à l'article 16, paragraphe 1er de la loi du 28 mars 1984.

Le fonctionnaire délégué,

S. DRISCOLL
INGENIEUR

Bruxelles, le 15. - 1 - 1999

5

10

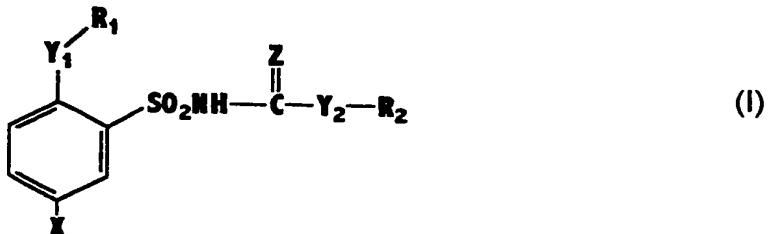
"Dérivés de sulfonamides benzéniques et leurs utilisations"

La présente invention est relative à de nouveaux dérivés de sulfonamides benzéniques et à leurs sels non toxiques ainsi qu'à leurs utilisations thérapeutiques.

15

Les nouveaux dérivés de sulfonamides benzéniques, suivant l'invention, sont représentés par la formule générale (I) :

20



25

dans laquelle :

30

X représente un groupe nitro, cyano, trifluorométhyle, carboxy, halogéno, éventuellement radioactif, alcoxy de 1 à 8 atomes de carbone, alkyle de 1 à 8 atomes de carbone, alkylsulfone de 1 à 8 atomes de carbone, carboxamide ou ester carboxylique d'alcool aliphatique de 1 à 8 atomes de carbone;

Y₁ représente un groupe aminé secondaire ou tertiaire, du soufre ou de l'oxygène;

Y₂ représente un groupe -NH, de l'azote ou de l'oxygène;

Z représente de l'oxygène, du soufre, -N-CN ou -CH-NO₂; et

R_1 et R_2 , qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun indépendamment un groupe alkyle linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, de 1 à 12 atomes de carbone, un groupe alicyclique, saturé ou insaturé, de 3 à 12 atomes de carbone, éventuellement radioactif, un groupe aryle, substitué ou non par un ou plusieurs groupes alkyle en C_1-C_4 , alkyloxy en C_1-C_4 , nitro, cyano, trifluorométhyle, carboxy et halogène, ou un groupe arylalkyle,

ou bien R_1 et/ou R_2 forment avec Y_1 et/ou Y_2 un groupe hétérocyclique de 5 à 7 chaînons, saturé ou insaturé.

La présente invention se rapporte également aux sels de ces dérivés, couverts par cette formule (I), par addition de bases non toxiques, par exemple aux sels sodiques et potassiques, aux sels avec un acide organique, comme un acide aminé tel que la lysine, l'arginine, par exemple.

Lorsque, dans la formule générale (I), on a un atome de carbone asymétrique (tel que par exemple dans le cas où R_1 et/ou R_2 représentent un groupe arylalkyle), l'invention se rapporte aussi bien aux isomères optiques purs qu'au mélange racémique.

Des classes préférées de composés suivant la formule (I) sont, notamment, celles dans laquelle le X représente un groupe nitro, cyano, trifluorométhyle, carboxy, fluoro, chloro, bromo, iodo, méthyle, méthoxy ou méthylsulfone, Y_1 représente un groupe -NH, Y_2 représente un groupe -NH ou un atome d'oxygène et R_1 et R_2 représentent chacun indépendamment un groupe méthyle, éthyle, butyle, tert-butyle, propyle, isopropyle, pentyle, hexyle, heptyle, octyle, décyle, amyle, cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyle, cyclooctyle, cyclododécyle, 2-cyclohexényle, m-toluyle, o-toluyle, p-toluyle, phényle, allyle, adamantyle, norbornyle, caproyle, 3-carboxyphényle, 2,3-diméthylphényle, 2,4-diméthylphényle, 2,5-diméthylphényle, 2,6-diméthylphényle, 3,4-diméthylphényle, 3,5-diméthylphényle, 2,4,6-triméthylphényle, furfuryle, benzyle ou 1-phényléthyle.

Une autre classe préférée de ces composés est celle dans laquelle R_2 et Y_2 forment un groupe homopipéridino et celle dans laquelle R_1 et Y_1 forment un groupe morpholino ou homopipéridino.

Encore une autre classe particulièrement intéressante est celle constituée par les dérivés radioactifs de l'invention, et notamment les dérivés dans lesquels X représente de l'iode radioactif, tel que le ^{126}I et ses isotopes radioactifs ^{125}I et ^{131}I , et ceux dans lesquels R₁ représente un groupe alicyclique saturé ou insaturé avec un hydrogène tritié en positions 2 et 3 du cycle.

5 Comme on le verra ci-après d'une manière plus détaillée, les dérivés répondant à la formule (I) s'avèrent très utiles dans la prévention et/ou le traitement des maladies impliquant le thromboxane A₂ à différents niveaux, et notamment dans les domaines cardio-vasculaires 10 et sanguins, pulmonaires, de la reproduction et rénaux. Ils constituent également un excellent outil pharmacologique radiomarqué des récepteurs au thromboxane A₂.

15 La présente invention concerne, par conséquent, également l'utilisation de ces dérivés de sulfonamides benzéniques et leurs sels pour la fabrication de médicaments pour le traitement et/ou la prévention des maladies impliquant le thromboxane A₂ ainsi que comme outils pharmacologiques radiomarqués des récepteurs au thromboxane A₂ et 20 des compositions pharmaceutiques contenant ces dérivés, ces derniers ou leurs sels étant utilisés seuls ou en combinaison avec des excipients et/ou d'autres agents thérapeutiques ayant une activité similaire ou différente.

25 Les composés actifs de l'invention peuvent être administrés, suivant l'invention, sous forme d'une composition pharmaceutique, en association avec différents excipients pharmaceutiques et cela par voie orale, parentérale, rectale et topique.

30 Pour l'administration orale, on utilisera des dragées, granulés, tablettes, capsules, solutions, sirops, émulsions et suspensions contenant des excipients ou additifs classiques en pharmacie clinique.

Par voie parentérale, les sels des produits actifs pourraient être administrés en solution aqueuse par exemple.

Pour l'administration par voie rectale, on utilisera des suppositoires et, par voie topique, des lotions, onguents, pommades, aérosols ou nébuliseurs.

Les produits actifs peuvent être utilisés seuls ou en combinaison avec d'autres produits actifs ayant une activité similaire ou différente.

5 Parmi les composés qui donnent, au point de vue pharmaceutique, des résultats particulièrement intéressants, il y a lieu de retenir ceux dans la formule (I), dans laquelle X représente un groupe NO_2 ou iodo,

Y_1 représente un groupe aminé secondaire,

Y_2 représente un groupe $-\text{NH}$,

10 Z représente un groupe oxygène, soufre ou $-\text{N}-\text{CN}$,

et R_1 représente un groupe métatoluyle, cyclohexyle, cycloheptyle ou cyclohexèn-2-yle, et

R_2 un groupe isopropyle, tert-butyle, pentyle ou homopipéridino,

15 et de citer tout particulièrement les composés :

$\text{N}-[(2\text{-métatoluylamino-5\text{-nitrobenzène})sulfonyl}]N'$ -isopropyl urée,

$\text{N}-[(2\text{-cyclohexylamino-5\text{-nitrobenzène})sulfonyl}]N'$ -tert-butyl urée,

$\text{N-cyano-N}'-[(2\text{-métatoluylamino-5\text{-nitrobenzène})sulfonyl}]homopipéridino-$ amidine,

20 $\text{N}-[(2\text{-cycloheptylamino-5\text{-nitrobenzène})sulfonyl}]N'$ -cyclohexyl thiourée, et
 $\text{N}-[(cyclohexèn-2-yl)-5\text{-iodobenzène})sulfonyl]N'$ -pentyl urée.

On donne ci-après les définitions et explications relatives à la synthèse des dérivés de l'invention.

25 L'évolution de la plupart des réactions est suivie par chromatographie sur couche mince (C.C.M.). Les plaques sont constituées de feuilles d'aluminium recouvertes de gel de silice 60F₂₅₄ (Merck®). La plaque est examinée aux rayons ultraviolets à 254 ou 362 nm.

30 Les analyses élémentaires (C, H, N, S) ont été réalisées et correspondent à la formule théorique (+/-0,4%). Les spectres IR et [¹H]-RMN sont en accord avec les formules proposées.

Les analyses élémentaires (C, H, N, S) ont été déterminées sur un analyseur Carlo Erba EA 1108.

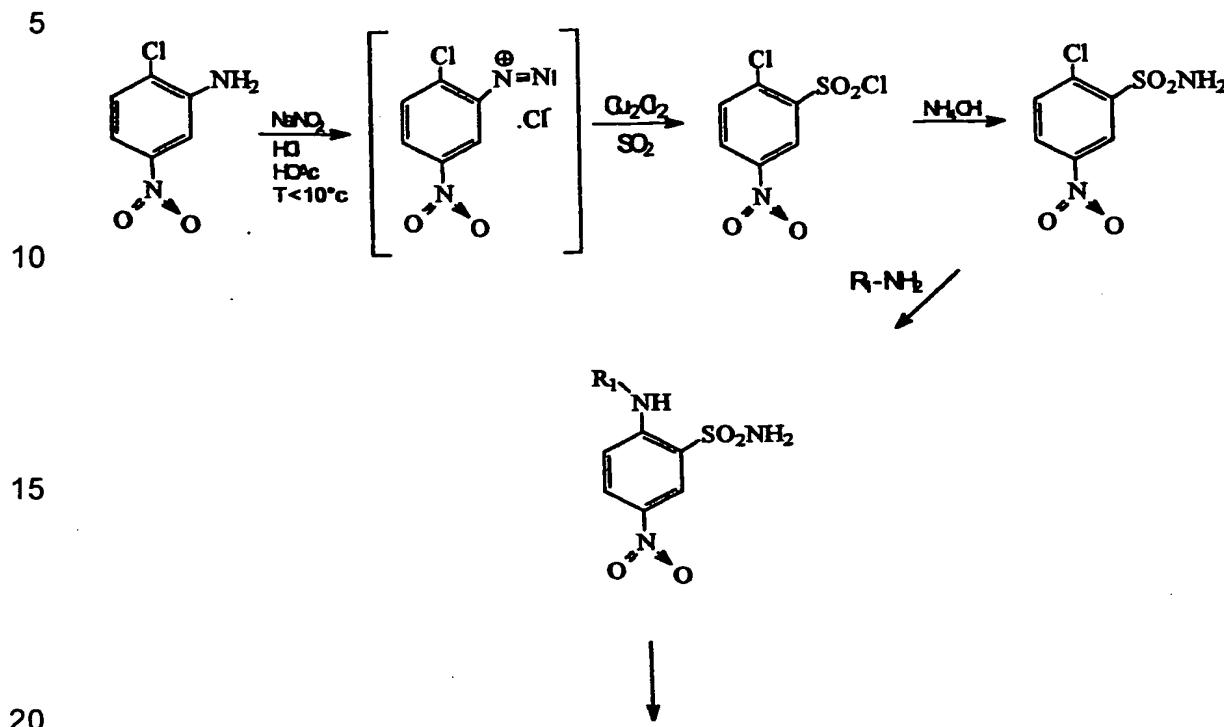
Les spectres infrarouges des différentes substances (1 mg) ont été enregistrés à l'aide d'un FT-IR Perkin-Elmer 1750 sous forme de pastilles de KBr (250 mg).

Après dissolution dans le DMSO deutérié, le spectre 5 RMN-¹H des différentes molécules est enregistré sur un appareil Bruker 400.

Les points de fusion des molécules obtenues ont été déterminés sur un appareil Büchi-Tottoli.

Les composés de formule générale (I) peuvent être obtenus 10 aisément de plusieurs manières différentes résumées dans les schémas de synthèse ci-après.

Schéma 1
Dérivés nitrobenzéniques

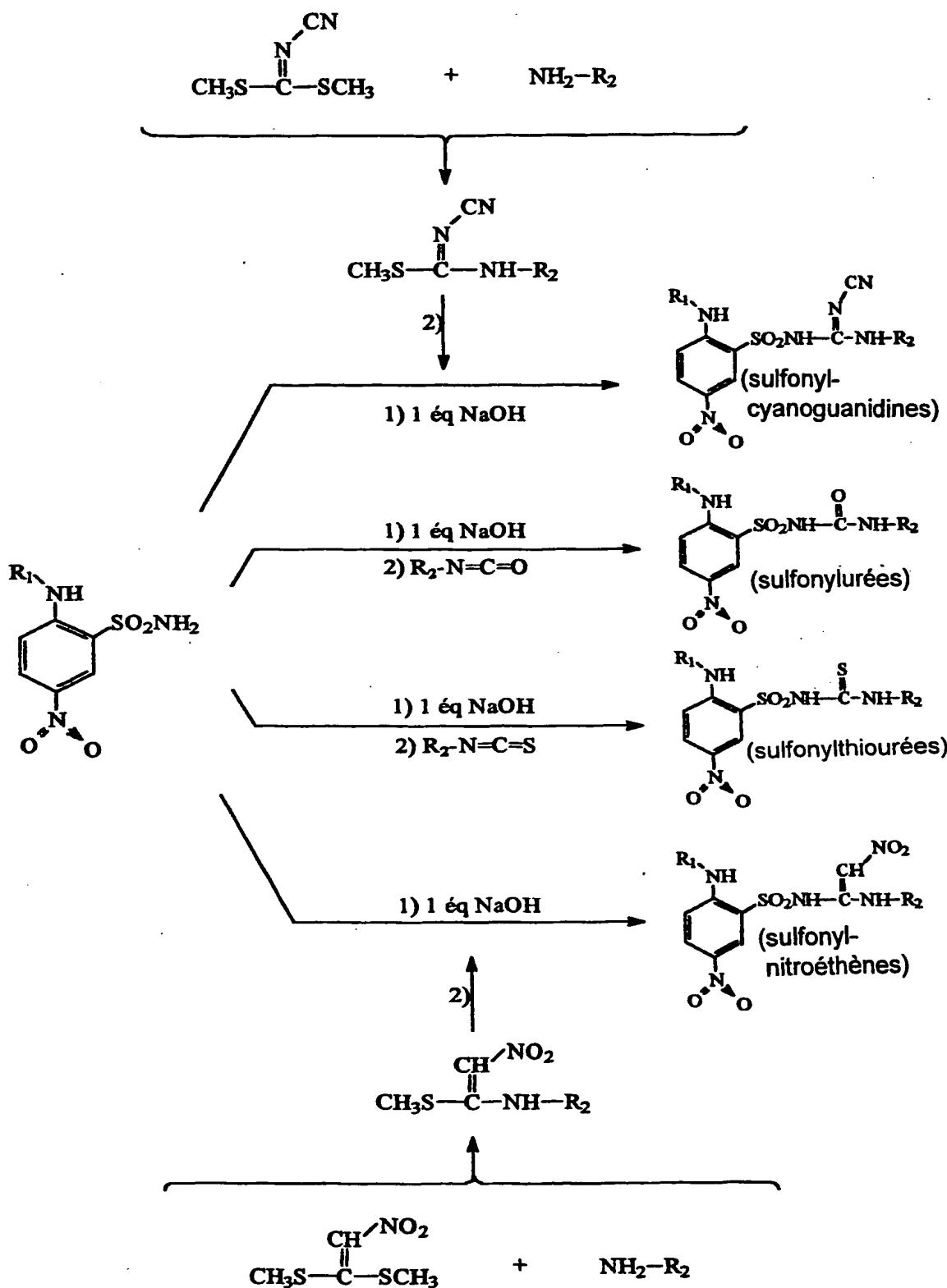


sulfonylcyanoguanidines
ou
25 sulfonylnitroéthènes
ou
sulfonylurées
ou
sulfonylthiourées

La 2-chloro-5-nitroaniline est diazotée à une température comprise entre 0 et 10°C. Le sel de diazonium formé est substitué en présence de sels cuivreux (catalyseur) par de l'anhydride sulfureux pour générer le sulfochlorure qui en présence d'ammoniaque forme le 2-chloro-5-nitrobenzènesulfonamide correspondant. Le chlore est ensuite substitué par une amine adéquate.

Les fonctions sulfonylurées, thiourées, cyanoguanidines et nitroéthènes adéquates s'obtiennent par condensation de réactifs choisis (isocyanates pour les sulfonylurées ou isothiocyanates pour les sulfonylthiourées) ou préparés [N-cyano-N'-alkyl (ou aryl)carbamimidothioate de S-méthyle pour les sulfonylcyanoguanidines et 1-alkyl (ou aryl)amino-1'-méthylthio-2-nitroéthylène pour les sulfonitroéthènes] sur le sel sodique de sulfonamide obtenu par réaction avec exactement 1 équivalent de soude.

Schéma 1 (suite)



1.1.) 2-Chloro-5-nitrobenzènesulfonamide

D'une part, on sature 160 ml d'acide acétique glacial en SO₂ durant 5 heures (solution A), d'autre part, 10 g de 2-chloro-5-nitroaniline sont dissous dans 40 ml d'acide chlorhydrique 12 N et 100 ml d'acide acétique glacial (solution B). Cette solution est refroidie jusqu'à atteindre une température voisine de 0 à -5°C. Enfin, on dissout 7 g de nitrite sodique dans 10 ml d'eau (solution C). La solution C est ajoutée goutte à goutte à la solution B pour former le sel de diazonium. La température doit être maintenue vers -5°C. 4 g de CuCl₂ sont dissous dans 10 ml d'eau (solution D). La solution D est ajoutée à la solution A et agitée 2 minutes. Un précipité de Cu₂Cl₂ apparaît. La solution de diazonium est ensuite ajoutée prudemment et sous agitation à cette suspension puis 180 g de glace sont additionnés au milieu réactionnel. Le précipité de chlorure de sulfonyle est recueilli rapidement sur filtre, lavé à l'eau glacée et additionné sous agitation à une solution préalablement refroidie, constituée de 50 ml d'ammoniaque concentré et de 100 ml d'eau. Après filtration, le filtrat est clarifié au charbon, puis concentré sous pression réduite. Le pH est ajusté à 5-6 par de l'acide chlorhydrique 10 N. Après refroidissement, le sulfonamide est recueilli sur filtre, lavé à l'eau et séché. Il est éventuellement recristallisé dans le méthanol.

Rendement : 50-60%.

Point de fusion : 178°C

Poids moléculaire : 236,62 (C₆H₅CIN₂O₄S)

25 1.2.) 2-Alkyl (ou aryl)amino-5-nitrobenzènesulfonamides

10 g de 2-chloro-5-nitrobenzènesulfonamide préparé en 1.1.) sont mis en solution dans 50 ml de 3-chlorotoluène avec 15 ml d'amine. On chauffe environ 3 heures à reflux, sous azote. La réaction est suivie par chromatographie en couche mince. Au terme, la solution est filtrée à chaud, puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est repris par une solution de soude à 2% et purifiée au charbon. On amène à pH 1 par de l'acide chlorhydrique 2N. La suspension est extraite trois fois par 100 ml d'éther diéthylique. L'éther est évaporé sous pression réduite. Le

résidu est repris par une solution de soude à 2%, puis clarifié au charbon et amené à pH 7,5-8 par de l'acide chlorhydrique 5N.

Le précipité de 2-alkyl (ou aryl)amino-5-nitrobenzène-sulfonamide est recueilli sur filtre, lavé et recristallisé dans le méthanol.

5

1.3.) Sulfonylurées

N-[(2-alkyl (ou aryl)amino-5-nitrobenzène)sulfonyl] N'-alkyl (ou aryl) urées

On dissout 0,01 mole de sulfonamide approprié préparé en 1.2.) dans 30 ml d'un mélange eau-acétone (50/50 vol/vol). Après avoir additionné un équivalent de soude (solution à 10%), on ajoute 0,02 mole d'isocyanate adéquat. Pour les isocyanates peu volatils (P.E. >90°C), la solution est portée à reflux sous agitation alors que pour les isocyanates volatils (isopropyl-, éthyl-, méthylisocyanate), la solution est mise sous agitation à température ambiante. La progression de la réaction est suivie 10 par chromatographie sur couche mince. Au terme, le milieu réactionnel est évaporé sous dépression, le résidu est repris par 100 ml de soude à 2%. Cette solution est extraite trois fois par 150 ml d'éther diéthylique puis 15 clarifiée au charbon. La phase aqueuse est amenée à pH 7,5 par de l'acide chlorhydrique 2N. La sulfonylurée qui précipite est recueillie sur filtre, lavée à l'eau et séchée. Le produit est éventuellement recristallisé 20 dans l'alcool dilué.

Exemples de composés préparés suivant ce procédé (Tableau 1) :

n° s 1; 2; 3; 14; 15; 19; 21; 22; 23; 24; 25; 26; 28; 29; 30; 31; 32; 33; 34; 25 35; 36; 37; 47; 51; 52; 53; 54; 55; 57; 58; 59; 60; 61; 62; 63; 64; 65; 66; 67; 68; 69; 70; 72; 83; 85; 86; 87; 88; 89; 90; 92; 93; 94; 95; 96; 97; 98; 99; 100; 101; 102; 103; 105; 106; 107.

1.4.) Sulfonylthiourées

N-[(2-alkyl (ou aryl)amino-5-nitrobenzène)sulfonyl] N'-alkyl (ou aryl) thiourées

On dissout 0,01 mole de sulfonamide approprié préparé en 1.2.) dans 30 ml d'un mélange eau-acétone (50/50 vol/vol). Après avoir additionné un équivalent de soude (solution à 10%), on ajoute 0,02 mole

d'isothiocyanate adéquat. Pour les isothiocyanates peu volatils (P.E. >90°C), la solution est portée à reflux sous agitation alors que pour les isothiocyanates volatils (isopropyl-, éthyl-, méthylisothiocyanate), la solution est mise sous agitation à température ambiante. La progression 5 de la réaction est suivie par chromatographie sur couche mince. Au terme, le milieu réactionnel est évaporé sous dépression, le résidu est repris par 100 ml de soude à 2%. Cette solution est extraite trois fois par 150 ml d'éther diéthylique puis clarifiée au charbon. La phase aqueuse est amenée à pH 7,5 par de l'acide chlorhydrique 2N. La sulfonylthiourée qui 10 précipite est recueillie sur filtre, lavée à l'eau et séchée. Le produit est éventuellement recristallisé dans l'alcool dilué.

Exemples de composés préparés suivant ce procédé (Tableau 1) :

n° s 12; 13; 16; 17; 18; 38; 39; 40; 41; 42; 43; 44; 45.

15

1.5.) Sulfonylcyanoguanidines

1.5.1.) N-cyano-N'-alkyl (ou aryl)carbamimidothioates de S-méthyle

On fait réagir 0,05 mole de N-cyanodithioiminocarbonate de 20 diméthyle avec 0,075 mole d'amine adéquate dans 10 ml d'éthanol. Cette solution est portée à reflux pendant 15 à 20 heures (pour les amines volatiles, la réaction se déroulera à température ambiante). La progression de la réaction est suivie par chromatographie sur couche mince. Au terme, la solution est refroidie sous eau glacée et le précipité recueilli sur filtre, puis recristallisé dans le méthanol bouillant.

25

1.5.2.) N-[{(2-alkyl (ou aryl)amino-5-nitrobenzène)sulfonyl] N'-alkyl cyanoguanidines

On dissout 0,01 mole de sulfonamide approprié préparé en 1.2.) dans 5 ml d'un mélange eau-acétone (50/50 vol/vol) puis on ajoute 30 0,01 mole de soude (solution à 10%). Cette solution est mise sous agitation 10 minutes puis concentrée sous pression réduite. Le résidu (sulfonamide) est solubilisé dans un mélange constitué de 3 ml de dioxane et 2 ml de diméthylformamide puis additionné de 0,015 mole de N-cyano-N'-alkylcarbamimidothioate de S-méthyle adéquat préparé en

1.5.1.). Cette solution est portée à reflux sous agitation. La progression de la réaction est suivie par chromatographie sur couche mince. Au terme de la réaction, la solution est concentrée sous pression réduite puis additionnée de 100 ml de soude à 2%. Cette solution est extraite trois fois par 150 ml d'éther diéthylique puis clarifiée au charbon. La phase aqueuse est amenée à pH 7,5 par de l'acide chlorhydrique 2N. Le précipité est recueilli sur filtre, lavé à l'eau et séché. Le produit est éventuellement recristallisé dans le méthanol.

C.C.M. : acétate d'éthyle 13/cyclohexane 7.

10

Exemples de composés préparés suivant ce procédé (Tableau 1) :
n° s 4; 5; 6; 7; 8; 9; 10; 20; 56; 84.

1.6.) Sulfonylnitroéthènes

15

1.6.1.) 1-Alkyl (ou aryl)amino-1'-méthylthio-2-nitroéthylènes

On fait réagir 0,05 mole de 1,1'-bis(méthylthio)-2-nitroéthylène avec 0,075 mole d'amine adéquate dans 10 ml d'éthanol. Cette solution est portée à reflux pendant 15 à 20 heures (pour les amines volatiles, la réaction se déroulera à température ambiante). La progression de la réaction est suivie par chromatographie sur couche mince. Au terme, la solution est refroidie sous eau glacée et additionnée de 30 ml d'eau. Le précipité obtenu est recueilli sur filtre, puis recristallisé dans le méthanol bouillant.

C.C.M. : acétate d'éthyle 8/éther de pétrole PE 40/60 12.

25

1.6.2.) 1-Alkyl (ou aryl)amino-1'-[2-alkyl (ou aryl)amino-5'-nitrobenzène-sulfonamido]-2-nitroéthylènes

On dissout 0,01 mole de sulfonamide approprié préparé en 1.2.) dans 5 ml d'un mélange eau-acétone (50/50 vol/vol) puis on ajoute 0,01 mole de soude (solution à 10%). Cette solution est mise sous agitation 10 minutes puis concentrée sous pression réduite. Le résidu (sulfonamide) est solubilisé dans un mélange constitué de 3 ml de dioxane et 2 ml de diméthylformamide puis additionné de 0,015 mole de 1-alkyl (ou aryl)amino-1'-méthylthio-2-nitroéthylène adéquat préparé en

1.6.1). Cette solution est portée à reflux sous agitation. La progression de la réaction est suivie par chromatographie sur couche mince. Au terme de la réaction, la solution est concentrée sous pression réduite puis additionnée de 100 ml de soude à 2%. Cette solution est extraite trois fois 5 par 150 ml d'éther diéthylique puis clarifiée au charbon. La phase aqueuse est amenée à pH 7,5 par de l'acide chlorhydrique 2N. Le précipité est recueilli sur filtre, lavé à l'eau et séché. Le produit est éventuellement recristallisé dans le méthanol.

C.C.M. : acétate d'éthyle 8/éther de pétrole PE40/60 12.

10

Exemple de composé préparé suivant ce procédé (Tableau 1) :
n° 11.

1.7.) Sulfonylcarbamates

15 2-Alkyl (ou aryl)amino-5-nitrobenzènesulfonylcarbamates d'éthyle

On met en solution 0,01 mole de sulfonamide préparé en 1.2.) dans 10 ml de pyridine anhydre. Sous agitation, on ajoute goutte à goutte un large excès (10 ml) de chloroformiate d'éthyle. L'évolution de la synthèse est suivie par chromatographie sur couche mince. Au terme de la réaction, environ 15 minutes après avoir ajouté le chloroformiate, la 20 solution est évaporée sous pression réduite et le résidu repris par 100 ml de soude à 2%. Après deux extractions par 150 ml d'éther diéthylique, la solution alcaline est clarifiée au charbon puis neutralisée à pH 6,5 par de l'acide chlorhydrique 2N. Le carbamate précipité est recueilli, lavé à l'eau et séché sous vide.

25 Rendement : 75%-88%

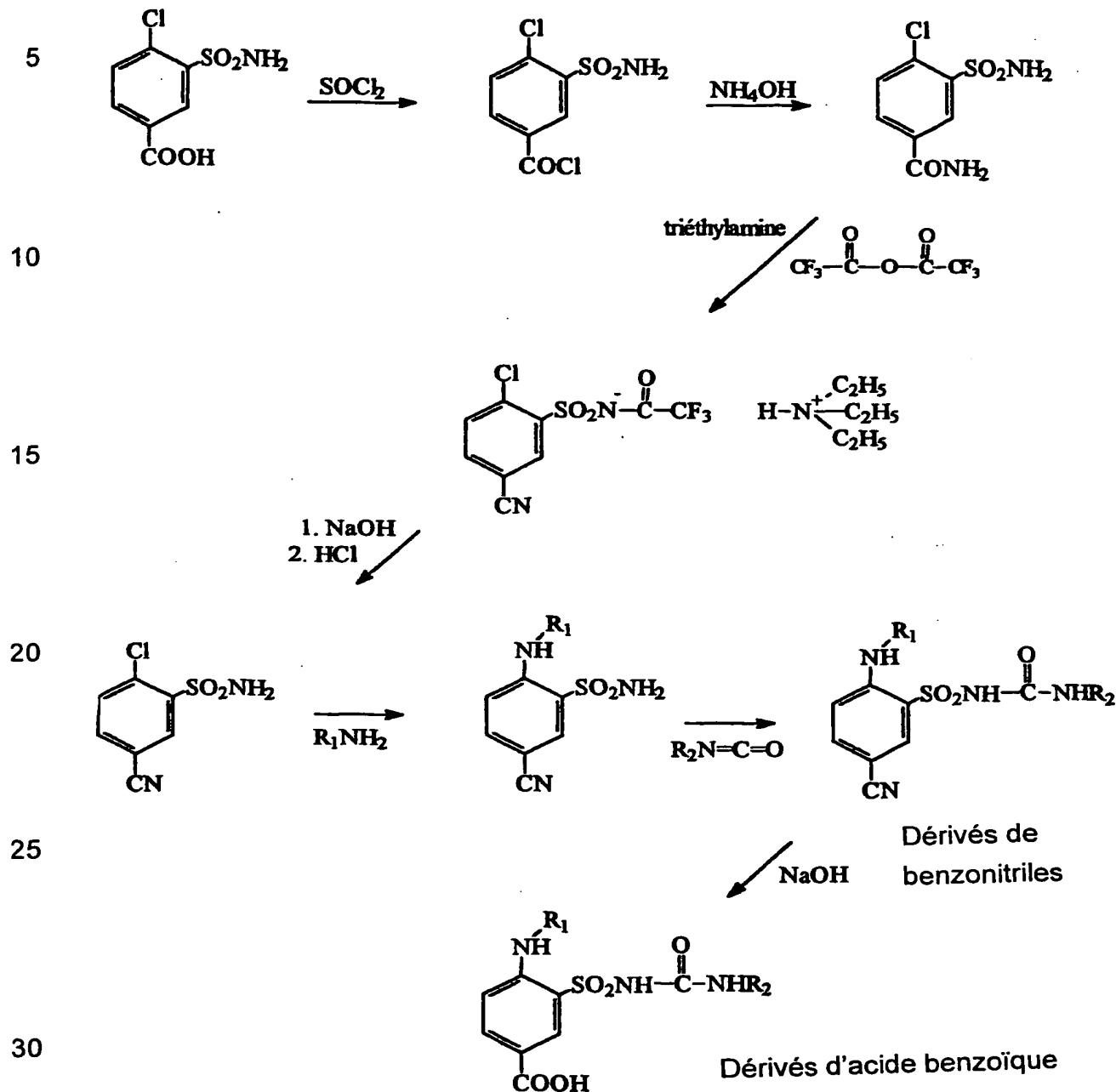
C.C.M. : acétate d'éthyle, méthanol et triéthylamine 18/2/1.

Exemple de composé préparé suivant ce procédé (Tableau 1) :

30

n° 50.

Schéma 2
Dérivés de benzonitriles et d'acide benzoïque



L'acide 4-chloro-3-sulfamoylbenzoïque est mis en réaction avec le chlorure de thionyle pour former le chlorure d'acide qui, en présence d'ammoniaque, génère le carboxamide correspondant. Ce dernier est déshydraté en présence d'anhydride trifluoroacétique. Le sulfonamide acylé lors de cette réaction est hydrolysé en présence d'exactement 2,5 équivalents de soude. Le sulfonamide est ensuite régénéré à pH acide. Le chlore est alors substitué par une amine adéquate. La fonction sulfonylurée s'obtient par condensation de l'isocyanate choisi sur le sel sodique de sulfonamide préalablement préparé par réaction avec exactement 1 équivalent de soude. La fonction carboxylique est ensuite régénérée par hydrolyse alcaline du benzonitrile.

2.1.) 4-Chloro-3-sulfamoylbenzènecarboxamide

On fait réagir 0,01 mole d'acide 4-chloro-3-sulfamoylbenzoïque avec 25 ml de chlorure de thionyle. Cette solution est portée à reflux pendant 3 heures. Au terme, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite, puis additionné de 10 ml de dioxane. Cette solution est ajoutée sous agitation à une solution préalablement refroidie constituée de 25 ml d'ammoniaque concentré et de 50 ml d'eau. L'excès d'ammoniaque est éliminé sous pression réduite. Le précipité est recueilli sur filtre, lavé à l'eau et séché. Il est éventuellement recristallisé dans le méthanol.

Rendement : 50-60%
Point de fusion : 220-222°C
Poids moléculaire : 234,656 ($C_7H_7ClN_2O_3S$).
C.C.M. : acétate d'éthyle 18/méthanol 4/acide formique
5 gouttes.

2.2.) 4-Chloro-3-sulfamoylbenzonitrile

On ajoute à 0,01 mole de 4-chloro-3-sulfamoylbenzènecarboxamide 80 ml de tétrahydrofurane anhydre. Cette suspension est refroidie à 0°C puis additionnée successivement de 0,045 mole de triéthylamine et de 0,02 mole d'anhydride trifluoroacétique. La progression de la réaction est suivie par chromatographie sur couche mince. Au terme,

le milieu réactionnel est concentré sous dépression. Le résidu est repris par de l'eau, filtré et lavé. Le produit obtenu est mis en réaction avec 2,5 équivalents d'une solution de soude 2N pendant maximum 30 minutes. La solution est ensuite amenée à pH 1 par de l'acide chlorhydrique 2N. Le précipité est ensuite recueilli rapidement sur filtre, lavé à l'eau et séché.

Rendement : 70-80%

Point de fusion : 199-201°C

Poids moléculaire : 216,64 ($C_7H_5ClN_2O_2S$).

Analyse élémentaire : trouvée : +/- 0,4% de calculée.

C.C.M. : acétate d'éthyle 18/méthanol 4/acide formique 5 gouttes.

2.3.) 4-Alkyl (ou aryl)amino-3-sulfamoylbenzonitriles

On procède comme en 1.2.) en utilisant le 4-chloro-3-sulfamoylbenzonitrile comme matière première.

2.4.) N-[(2-alkyl (ou aryl)amino-5-cyanobenzène)sulfonyl] N'-alkyl (ou aryl)urées

On procède comme en 1.3.) en utilisant du 4-alkyl (ou aryl)-amino-3-sulfamoylbenzonitrile comme matière première.

Exemples de composés préparés suivant ce procédé (Tableau 1) :
n°s 27; 46; 71; 108.

2.5.) N-[(2-alkyl (ou aryl)amino-5-carboxybenzène)sulfonyl] N'-alkyl (ou aryl)urées

On met en suspension 0,01 mole de N-[(2-alkyl (ou aryl)-amino-5-cyanobenzène)sulfonyl] N'-alkyl (ou aryl)urée préparée en 2.4. dans 50 ml d'une solution de soude à 15% durant 15 heures. Au terme, la solution est clarifiée au charbon puis amenée à pH 1 par de l'acide chlorhydrique 2N. Le précipité est recueilli sur filtre, lavé à l'eau et séché. Il est éventuellement recristallisé dans le méthanol.

Rendement : 70-90%

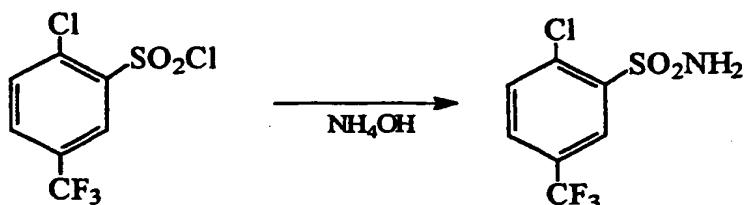
Exemples de composés préparés suivant ce procédé (Tableau 1) :
n°s 73; 74; 76.

Schéma 3

5

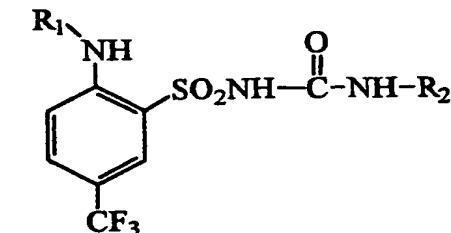
Dérivés de trifluorométhylbenzènes

10



20

15

Dérivés de trifluorométhylbenzènes

25

Le 2-chloro-5-trifluorométhylbenzènesulfonamide est obtenu par traitement à l'ammoniaque du sulfochlorure correspondant. Le chlore est ensuite substitué par une amine adéquate. La fonction sulfonylurée s'obtient pas condensation de l'isocyanate choisi sur le sel sodique de sulfonamide préalablement préparé par réaction avec exactement 1 équivalent de soude.

30

3.1.) 2-Chloro-5-trifluorométhylbenzènesulfonamide

On ajoute sous agitation 0,01 mole de chlorure de sulfonyle à une solution préalablement refroidie, constituée de 50 ml d'ammoniaque concentré et de 100 ml d'eau. Après filtration, le filtrat est clarifié au charbon, puis concentré sous pression réduite. Le pH est ajusté à 5-6 par

de l'acide chlorhydrique 10 N. Après refroidissement, le sulfonamide est recueilli sur filtre, lavé à l'eau et séché. Il est éventuellement recristallisé dans le méthanol.

Rendement : 70-90%

5 Point de fusion : 155-157°C

Poids moléculaire : 259,63 ($C_7H_5ClF_3NO_2S$).

3.2.) 2-Alkyl (ou aryl)amino-5-trifluorométhylbenzènesulfonamides

On procède comme en 1.2.) en utilisant le 2-chloro-5-trifluorométhylbenzènesulfonamide comme matière première.

3.3.) N-[(2-alkyl (ou aryl)amino-5-trifluorométhylbenzène)sulfonyl] N'-alkyl (ou aryl)urées

On procède comme en 1.3.) en utilisant du 2-alkyl (ou aryl)amino-5-trifluorométhylbenzènesulfonamide comme matière première.

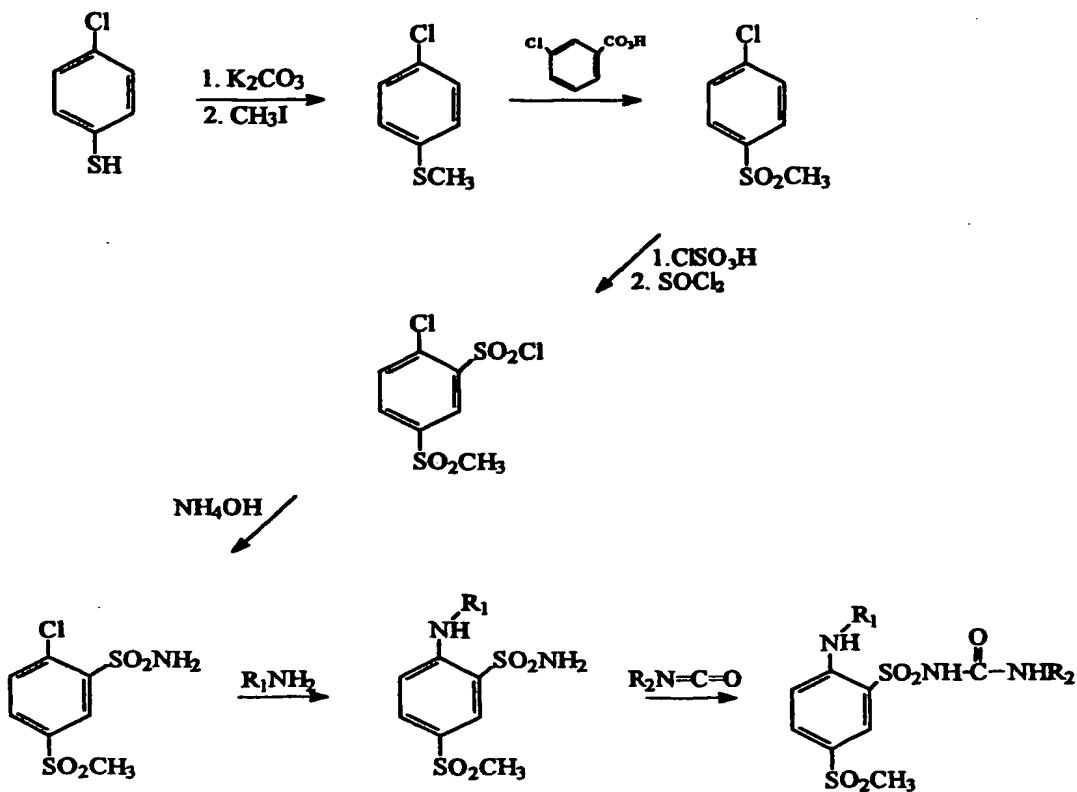
Exemple de composé préparé suivant ce procédé (Tableau 1) :
n° 48.

3.4.) N-[(2-alkyl (ou aryl)amino-5-trifluorométhylbenzène)sulfonyl]N'-alkyl (ou aryl) thiourées

On procède comme en 1.4.) en utilisant du 2-alkyl (ou aryl)amino-5-trifluorométhylbenzènesulfonamide comme matière première.

Exemple de composé préparé suivant ce procédé (Tableau 1) :
n° 49.

Schéma 4
Dérivés de benzènesulfones



Dérivés de benzènesulfones

Le p-chlorothiophénol est mis en réaction avec l'iodométhane en présence de K_2CO_3 pour obtenir le 4-chloro-1-méthylsulfanylbenzène qui, additionné de 4 équivalents d'acide 3-chloroperoxybenzoïque, est oxydé en 4-chloro-1-méthylsulfonylbenzène.

5 Ce dernier est traité par l'acide chlorosulfonique puis le chlorure de thionyle. Le sulfochlorure formé est ensuite mis en réaction en présence d'ammoniaque pour aboutir au sulfonamide correspondant. Le chlore est alors substitué par une amine adéquate. La fonction sulfonylurée s'obtient par condensation de l'isocyanate choisi sur le sel sodique de sulfonamide

10 préalablement préparé par réaction avec exactement 1 équivalent de soude.

4.1.) 4-Chloro-1-méthylsulfanylbenzène

15 5 g de p-chlorothiophénol sont solubilisés dans un mélange méthanol-eau 50/50 puis additionnés successivement de 9,55 g de carbonate potassique et 5,88 g (soit 2,58 ml) d'iodométhane. La réaction est suivie par chromatographie sur couche mince. Au terme, la solution est concentrée sous pression réduite. Le précipité obtenu est recueilli sur filtre, lavé à l'eau et séché.

20 Rendement : 70-80%
Point de fusion : 23-25°C
Poids moléculaire : 158,69 (C_7H_7ClS).
C.C.M. : acétate d'éthyle 18/méthanol 2.

4.2.) 4-Chloro-1-méthylsulfonylbenzène

30 3 g de 4-chloro-1-méthylsulfanylbenzène sont dissous dans 50 ml d'acétone puis additionnés de 4 équivalents d'acide 3-chloroperoxybenzoïque (variété à 57-86%). La réaction est suivie par chromatographie sur couche mince. Au terme, le produit précipité est recueilli sur filtre, lavé à l'eau et séché.

Rendement : 60-65%
Point de fusion : 94-96°C
Poids moléculaire : 190,64 ($C_7H_7O_2ClS$).
C.C.M. : acétate d'éthyle 18/méthanol 2.

4.3.) 2-Chloro-5-méthylsulfonylbenzènesulfonamide

1 g de 4-chloro-1-méthylsulfonylbenzène est additionné de 5 ml d'acide chlorosulfonique. Cette suspension est portée à reflux une heure puis additionnée de 1,5 ml de chlorure de thionyle. Après deux heures, la solution est refroidie puis versée sur glace. Le précipité est recueilli sur filtre, lavé à l'eau glacée et additionné sous agitation à une solution préalablement refroidie, constituée de 50 ml d'ammoniaque concentré et de 100 ml d'eau. Après filtration, le filtrat est clarifié au charbon, puis concentré sous pression réduite. Le pH est ajusté à 5-6 par de l'acide chlorhydrique 10 N. Après refroidissement, le sulfonamide est recueilli sur filtre, lavé à l'eau et séché. Il est éventuellement recristallisé dans le méthanol.

Rendement : 50-60%

Point de fusion : 225-227°C

15 Poids moléculaire : 269,72 ($C_7H_8ClNO_4S_2$).

C.C.M. : acétate d'éthyle 18/méthanol 2/triéthylamine
5 gouttes.

4.4.) 2-Alkyl (ou aryl)amino-5-méthylsulfonylbenzènesulfonamides

20 On procède comme en 1.2.) en utilisant le 2-chloro-5-méthylsulfonylbenzènesulfonamide comme matière première.

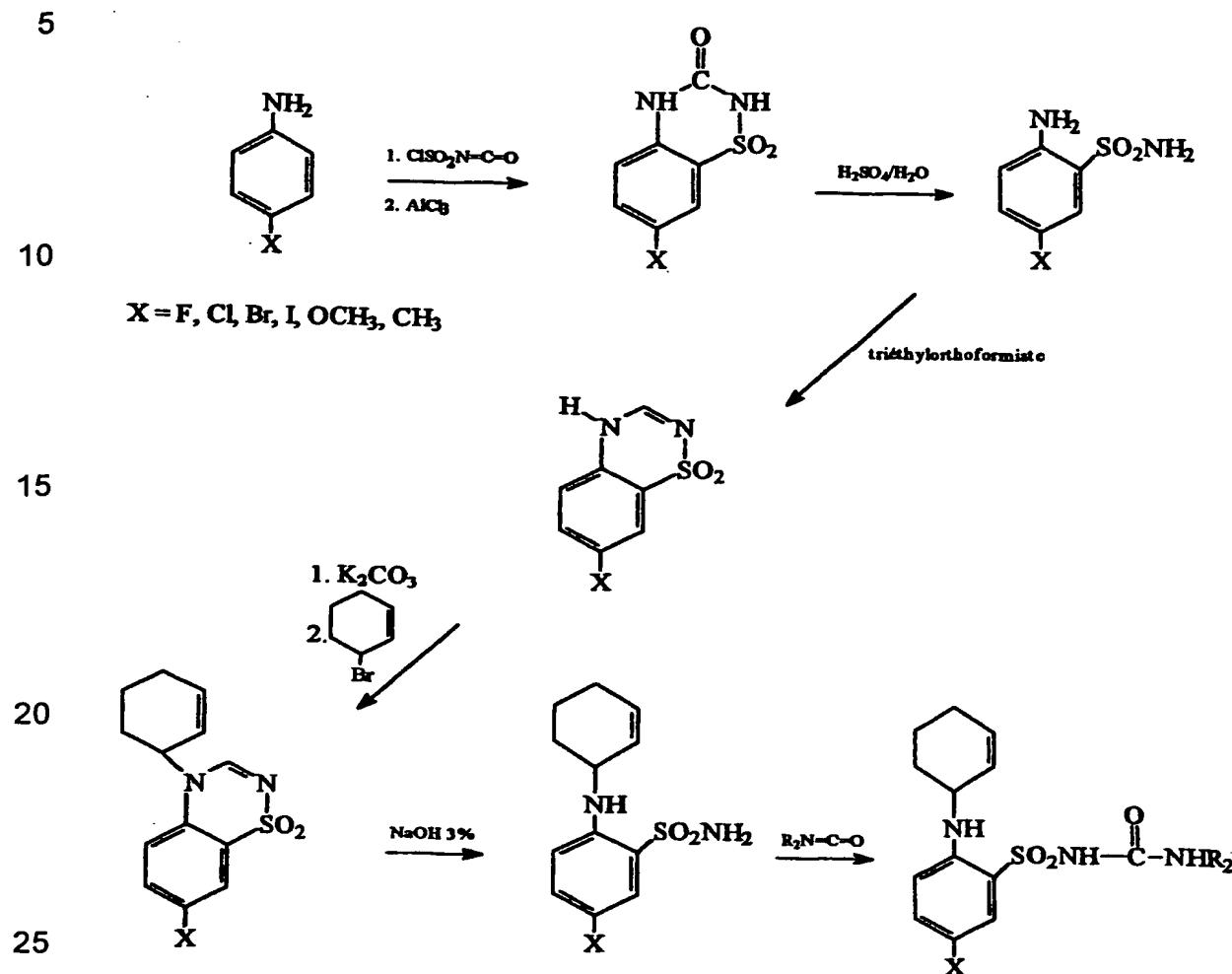
4.5.) N-[(2-alkyl (ou aryl)amino-5-méthylsulfonylbenzène)sulfonyl] N'-alkyl (ou aryl)urées

25 On procède comme en 1.3.) en utilisant du 2-alkyl (ou aryl)amino-5-méthylsulfonylbenzènesulfonamide comme matière première.

Exemple de composé préparé suivant ce procédé (Tableau 1) :

30 n° 91.

Schéma 5
Dérivés halogéno-, méthyl- et méthoxybenzéniques



Dérivés halogéno-, méthyl- et méthoxybenzéniques

30 L'aniline adéquate est mise en réaction avec un léger excès de chlorosulfonylisocyanate à une température de -5°C. Du chlorure d'aluminium est ensuite ajouté au milieu en vue d'obtenir le produit cyclisé suivant : 2,3-dihydro-7-halogéno (méthyl ou méthoxy)-3-oxo-4H-1,2,4-benzothiazidine 1,1-dioxyde. Ce dernier est hydrolysé par traitement en

milieu sulfurique. L'aminosulfonamide est ensuite engagé dans une nouvelle réaction de cyclisation à l'orthoformiate de triéthyle. Le 7-halogéno (méthyl ou méthoxy)-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde obtenu est alkylé en position 4 par le 3-bromocyclohexène en présence de 4 équivalents de carbonate potassique. Le 2-(cyclohexène-2-yl)amino-5-halogéno (méthyl ou méthoxy)benzènesulfonamide est ensuite généré par traitement à la soude. La fonction sulfonylurée s'obtient par condensation de l'isocyanate choisi sur le sel sodique de sulfonamide préalablement préparé par réaction avec exactement 1 équivalent de soude.

5.1.) 2,3-Dihydro-7-halogéno (méthyl ou méthoxy)-3-oxo-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxydes

On solubilise 0,07 mole de chlorosulfonylisocyanate dans 15 90 ml de nitrométhane préalablement refroidi à -5°C puis on ajoute goutte à goutte 50 ml d'une solution de nitrométhane contenant 0,06 mole d'amine adéquate. On ajoute goutte à goutte 0,097 mole de chlorure d'aluminium au milieu. La solution est chauffée à reflux 45 minutes puis versée sur glace. Le précipité obtenu est recueilli sur filtre, lavé à l'eau et 20 séché. Le produit est éventuellement purifié par redissolution dans une solution aqueuse de bicarbonate sodique (5% m/vol) et reprécipitation par addition d'acide chlorhydrique 2N.

Rendement : 70-75%

C.C.M. : acétate d'éthyle 20/acide formique 5 gouttes.

25

5.2.) 2-Amino-5-halogéno (méthyl ou méthoxy)benzènesulfonamides

On ajoute 0,01 mole de 2,3-dihydro-7-halogéno (méthyl ou méthoxy)-3-oxo-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde préparé en 5.1.) à 100 ml d'un mélange acide sulfurique-eau (50/50). Le milieu réactionnel 30 est porté à reflux une heure. Après refroidissement, la solution est amenée à pH 3 par de la soude à 30%. Le précipité obtenu est recueilli sur filtre, lavé à l'eau et séché.

Rendement : 80-85%
C.C.M. : acétate d'éthyle 13/cyclohexane 7/acide formique
5 gouttes.

5 5.3.) 7-Halogéno (méthyl ou méthoxy)-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxydes

On solubilise 0,01 mole de 2-amino-5-halogéno (méthyl ou méthoxy)benzènesulfonamide préparé en 5.2.) dans 25 ml d'orthoformate de triéthyle. Le milieu réactionnel est porté à reflux une heure. Après refroidissement, le précipité est recueilli sur filtre, lavé et séché.

10 Rendement : 50-60%
C.C.M. : acétate d'éthyle 13/cyclohexane 7/acide formique
5 gouttes.

15 5.4.) 4-(Cyclohexèn-2-yl)-7-halogéno (méthyl ou méthoxy)-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxydes

On met en suspension 0,01 mole de 7-halogéno (méthyl ou méthoxy)-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde préparé en 5.3.) dans 300 ml d'acétonitrile contenant 0,04 mole de carbonate potassique. Le milieu réactionnel est porté à reflux 30 minutes puis additionné de 0,04 mole de 3-bromocyclohexène. Le reflux est maintenu durant 4 heures. La réaction est suivie par chromatographie sur couche mince. Au terme, le carbonate potassique en excès est recueilli sur filtre. Le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu est additionné de 50 ml de méthanol porté à ébullition. Le précipité est recueilli sur filtre, lavé et séché.

25 Rendement : 60-70%
C.C.M. : acétate d'éthyle 13/cyclohexane 7/acide formique
5 gouttes.

30 5.5.) 2-(Cyclohexèn-2-yl)amino-5-halogéno (méthyl ou méthoxy)benzènesulfonamides

On ajoute à 0,01 mole de 4-(cyclohexèn-2-yl)-7-halogéno (méthyl ou méthoxy)-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde préparé en 5.4.) 50 ml de soude à 3%. La suspension est portée à 60°C pendant douze

heures. Au terme, la solution est amenée à pH 7 par de l'acide chlorhydrique 5 N. Le précipité obtenu est recueilli sur filtre, lavé à l'eau et séché.

5 Rendement : 50-60%
C.C.M. : acétate d'éthyle 13/cyclohexane 7/acide formique
5 gouttes.

5.6.) N-[(2-cyclohexèn-2-yl)-5-halogéno (méthyl ou méthoxy)benzène]-sulfonyl N'-alkyl (ou aryl)urées

10 On procède comme en 1.3.) en utilisant du 2-(cyclohexèn-2-yl)amino-5-halogéno (méthyl ou méthoxy)benzènesulfonamide comme matière première.

15 Exemples de composés préparés suivant ce procédé (Tableau 1) :
n°s 75; 77; 78; 79; 80; 81; 82.

Le Tableau 1 donné ci-après se rapporte à la préparation d'une série de composés répondant à la formule générale (I).

TABLEAU 1

Composé numéro	Procédé de synthèse	X	Y ₁	Y ₂	Z	R ₁	R ₂	PF, °C	Rendement, %
1	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	m-tolyle	isopropyle	142-144	76,0
2	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	cycloheptyle	isopropyle	153-155	74,6
3	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	cyclopentyle	isopropyle	141-143	72,3
4	1.5.2.	NO ₂	NH	NH	N-CN	m-tolyle	cyclopentyle	170-172	62,0
5	1.5.2.	NO ₂	NH	NH	N-CN	cyclopentyle	cyclohexyle	172-174	51,5
6	1.5.2.	NO ₂	NH	NH	N-CN	cyclohexyle	cyclohexyle	179-181	58,7
7	1.5.2.	NO ₂	NH	NH	N-CN	m-tolyle	cyclohexyle	175-177	33,7
8	1.5.2.	NO ₂	NH	NH	N-CN	cyclohexyle	isopropyle	168-170	32,2
9	1.5.2.	NO ₂	NH	NH	N-CN	cycloheptyle	isopropyle	153-155	46,0
10	1.5.2.	NO ₂	NH	NH	N-CN	cyclooctyle	isopropyle	148-150	36,2
11	1.6.2.	NO ₂	NH	NH	CH-NO ₂	m-tolyle	cyclohexyle	176-178	46,5
12	1.4.	NO ₂	NH	NH	S	m-tolyle	isopropyle	134-136	60,8
13	1.4.	NO ₂	NH	NH	S	cycloheptyle	isopropyle	146-148	66,5
14	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	cyclohexyle	isopropyle	149-151	70,1
15	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	cyclooctyle	isopropyle	133-135	63,5
16	1.4.	NO ₂	NH	NH	S	cyclohexyle	isopropyle	140-142	34,4
17	1.4.	NO ₂	NH	NH	S	cyclohexyle	cyclohexyle	160-162	52,5
18	1.4.	NO ₂	NH	NH	O	cyclohexyle	cyclohexyle	167-169	40,8
19	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	cyclohexyle	cyclohexyle	181-183	50,2

TABLEAU 1 (suite)

Composé numéro	Procédé de synthèse	X	Y ₁	Y ₂	Z	R ₁	R ₂	PF, °C	Rendement, %
20	1.5.2.	NO ₂	NH	—	N-CN	m-tolyle	[homopipéridino]	161-163	5,4
21	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	m-tolyle	tert-butyle	81-83	75,2
22	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	propyle	isopropyle	138-140	80,8
23	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	benzyle	isopropyle	144-146	74,3
24	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	phényle	isopropyle	148-150	70,2
25	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	cycloheptyle	cyclohexyle	174-176	48,8
26	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	cyclooctyle	cyclohexyle	150-152	45,4
27	2.4.	CN	NH	NH	O	m-tolyle	isopropyle	133-135	28,3
28	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	cycloheptyle	tert-butyle	135-137	68,2
29	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	cyclooctyle	tert-butyle	136-138	61,3
30	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	cyclohexyle	éthyle	163-164	72,2
31	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	cycloheptyle	éthyle	153-155	74,3
32	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	cyclohexyle	tert-butyle	147-149	70,2
33	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	o-tolyle	isopropyle	109-111	74,3
34	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	phényle	allyle	150-152	53,2
35	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	cyclohexyle	allyle	152-154	56,3
36	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	cycloheptyle	allyle	138-140	58,2
37	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	cyclooctyle	allyle	159-161	47,3
38	1.4.	NO ₂	NH	NH	S	propyle	isopropyle	151-153	72,7

TABLEAU 1 (suite)

Composé numéro	Procédé de synthèse	X	Y ₁	Y ₂	Z	R ₁	R ₂	PF, °C	Rendement, %
39	1.4.	NO ₂	NH	NH	S	benzylique	isopropyle	149-151	62,8
40	1.4.	NO ₂	NH	NH	S	cyclopentyle	isopropyle	156-158	68,9
41	1.4.	NO ₂	NH	NH	S	cyclohexyle	isopropyle	149-151	63,7
42	1.4.	NO ₂	NH	NH	S	cycloheptylique	éthyle	162-164	62,4
43	1.4.	NO ₂	NH	NH	S	cycloheptylique	cyclohexyle	172-174	38,3
44	1.4.	NO ₂	NH	NH	S	cyclooctyle	cyclohexyle	177-179	30,3
45	1.4.	NO ₂	NH	NH	S	cyclohexyle	furfurylique	168-169	27,2
46	2.4.	CN	NH	NH	O	cyclohexyle	isopropyle	148-150	32,3
47	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	cyclooctyle	éthyle	154-155	60,8
48	3.3.	CF ₃	NH	NH	O	benzylique	isopropyle	122-124	30,2
49	3.4.	CF ₃	NH	NH	S	benzylique	isopropyle	136-138	28,3
50	1.7.	NO ₂	NH	O	O	cyclopentyle	éthyle	147-149	27,4
51	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	caproylique	isopropyle	132-134	25,8
52	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	adamantyle	tert-butyle	169-171	54,3
53	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	cyclodécyle	isopropyle	162-164	50,8
54	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	2,3-diméthylphényle	isopropyle	146-148	28,3
55	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	p-tolyle	isopropyle	132-134	70,8
56	1.5.2.	NO ₂	NH	NH	N-CN	m-tolyle	tert-butyle	180-182	25,3
57	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	o-tolyle	tert-butyle	90-92	71,4

TABLEAU 1 (suite)

Composé numéro	Procédé de synthèse	X	Y ₁	Y ₂	Z	R ₁	R ₂	PF, °C	Rendement, %
58	1.3.	NO ₂	NH	NH	0	3-carboxyphényle	isopropyle	167-169	24,2
59	1.3.	NO ₂	NH	NH	0	norbornyle	isopropyle	177-179	48,3
60	1.3.	NO ₂	NH	NH	0	norbornyle	tert-butyle	111-113	45,4
61	1.3.	NO ₂	NH	NH	0	tert-butyle	isopropyle	165-167	58,3
62	1.3.	NO ₂	NH	NH	0	hexyle	isopropyle	126-128	75,4
63	1.3.	NO ₂	NH	NH	0	adamantyle	isopropyle	179-181	43,8
64	1.3.	NO ₂	NH	NH	0	hexyle	tert-butyle	112-114	72,8
65	1.3.	NO ₂	NH	NH	0	décyle	isopropyle	99-101	58,3
66	1.3.	NO ₂	NH	NH	0	cyclohexyle	pentyle	138-140	60,2
67	1.3.	NO ₂	—	NH	0	[morpholino]	isopropyle	183-185	28,3
68	1.3.	NO ₂	—	NH	0	[morpholino]	tert-butyle	172-174	25,4
69	1.3.	NO ₂	—	NH	0	[homopipéridino]	isopropyle	110-112	22,1
70	1.3.	NO ₂	NH	NH	0	cyclohexyle	phényle	178-180	27,4
71	2.4.	CN	NH	NH	0	norbornyle	isopropyle	149-151	24,7
72	1.3.	NO ₂	NH	NH	0	p-tolyle	tert-butyle	126-128	64,3
73	2.5.	COOH	NH	NH	0	cyclohexyle	isopropyle	150-152	22,2
74	2.5.	COOH	NH	NH	0	cyclohexyle	tert-butyle	169-171	18,4
75	5.6.	NO ₂	NH	NH	0	2-cyclohexèneyle	isopropyle	156-158	23,8
76	2.5.	COOH	NH	NH	0	2-cyclohexèneyle	isopropyle	152-154	13,3

TABLEAU 1 (suite)

Composé numéro	Procédé de synthèse	X	Y ₁	Y ₂	Z	R ₁	R ₂	PF, °C	Rendement, %
77	5.6.	F	NH	NH	O	2-cyclohexényle	isopropyle	127-129	12,8
78	5.6.	Cl	NH	NH	O	2-cyclohexényle	isopropyle	132-134	15,3
79	5.6.	Br	NH	NH	O	2-cyclohexényle	isopropyle	143-145	18,4
80	5.6.	I	NH	NH	O	2-cyclohexényle	isopropyle	148-150	17,6
81	5.6.	CH ₃	NH	NH	O	2-cyclohexényle	isopropyle	126-128	20,4
82	5.6.	OCH ₃	NH	NH	O	2-cyclohexényle	isopropyle	124-126	10,8
83	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	2,3-diméthylphényle	tert-butyle	159-161	24,8
84	1.5.2.	NO ₂	NH	NH	N-CN	cyclohexyle	tert-butyle	192-194	35,8
85	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	1-phényléthyle (rac.)	isopropyle	108-110	38,4
86	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	1-phényléthyle (rac.)	tert-butyle	146-148	35,2
87	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	1-phényléthyle (S)	isopropyle	108-110	28,3
88	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	1-phényléthyle (S)	tert-butyle	113-115	25,4
89	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	1-phényléthyle (R)	isopropyle	108-110	23,1
90	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	1-phényléthyle (R)	tert-butyle	113-115	22,8
91	4.5.	SO ₂ CH ₃	NH	NH	O	cyclohexyle	isopropyle	149-151	25,3
92	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	cyclohexyle	propyle	137-139	78,8
93	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	cyclohexyle	butyle	158-160	72,1
94	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	cyclohexyle	hexyle	115-117	70,8
95	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	cyclohexyle	heptyle	117-119	76,3

TABLEAU 1 (suite)

Composé numéro	Procédé de synthèse	X	Y ₁	Y ₂	Z	R ₁	R ₂	PF, °C	Rendement, %
96	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	cyclohexyle	octyle	93-95	65,4
97	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	2,4,6-triméthylphényle	isopropyle	170-172	20,8
98	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	3,4-diméthylphényle	isopropyle	149-151	35,4
99	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	3,5-diméthylphényle	isopropyle	147-149	18,8
100	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	2,5-diméthylphényle	isopropyle	148-150	27,3
101	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	2,4-diméthylphényle	isopropyle	162-164	35,4
102	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	2,6-diméthylphényle	isopropyle	148-150	20,2
103	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	2,4,6-triméthylphényle	pentyle	146-148	18,2
104	5.6.	-	NH	NH	O	2-cyclohexényle	pentyle	148-150	14,3
105	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	o-tolyle	pentyle	127-129	68,4
106	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	p-tolyle	pentyle	146-148	70,1
107	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	m-tolyle	pentyle	129-131	71,2
108	2.4.	CN	NH	NH	O	cyclonexyle	pentyle	144-146	27,8

Comme on l'a déjà précisé, les nouveaux dérivés de sulfonamides benzéniques ainsi décrits sont intéressants dans la prévention et/ou le traitement des maladies impliquant le thromboxane A₂ à différents niveaux et notamment :

5

Cardio-vasculaires et sanguins:

- Infarctus du myocarde,
- Formation de thrombus et lésions vasculaires,
- Troubles de l'hémostase,
- 10 - Athérosclérose,
- Artériosclérose,
- Ischémie myocardique,
- Hypertension artérielle.

15

Pulmonaires :

- Asthme,
- Bronchospasme,
- Hypertension pulmonaire.

20

De la reproduction :

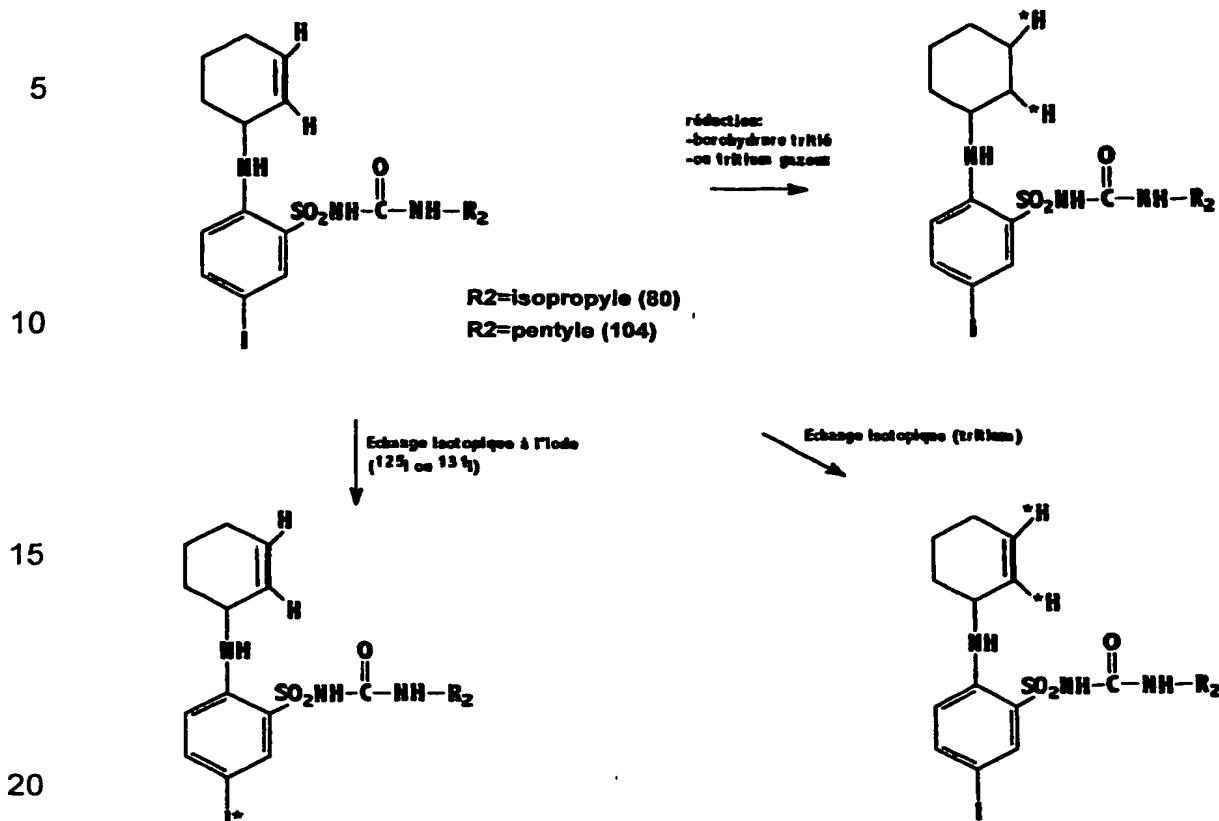
- Prééclampsie.

Rénaux :

- Hypertension rénale,
- 25 - Dysfonctionnement de la fonction rénale.

30

Les dérivés de l'invention sont également intéressants en vue de la conception d'un outil pharmacologique radiomarqué original des récepteurs au thromboxane A₂. Le schéma 6 suivant montre ce type d'application au départ des composés n°s 80 et 104 (Tableau 1).



25 Comme on peut le voir, deux techniques de marquage sont envisagées :

- Une technique de marquage au tritium (^3H).
 - soit par réduction avec un réducteur tritié : (hydrogène tritié ou borohydre tritié).
 - soit par échange isotopique.
- Une technique de marquage à l'iode (^{125}I ou ^{131}I) par échange isotopique.

30 Ce qui suit et les tableaux ci-après concernent des résultats de tests pharmacologiques réalisés sur un certain nombre de composés donnés dans le Tableau 1.

5 Pour opérer une première sélection, on a examiné la capacité de ces composés à déplacer de manière spécifique un ligand tritié, le [³H] SQ-29.548, du récepteur au thromboxane A₂ des plaquettes humaines. Ce test de binding est, en effet, simple, rapide et permet ainsi une sélection du ou des produits qui possèdent une affinité marquée pour les récepteurs plaquettaires (TP α) au thromboxane A₂.

10 Le pouvoir antagoniste du TXA₂ des composés sélectionnés a été évalué par un test de mesure d'agrégation plaquettaire induite par le U-46619 (agoniste stable du thromboxane A₂) ou l'acide arachidonique.

15 Deux tests sur musculature lisse ont permis de confirmer le pouvoir antagoniste sur les récepteurs TP τ du thromboxane A₂. En effet, on a estimé la capacité des composés sélectionnés lors du binding à prévenir la contraction du fundus de rat induite par l'U-46619 et à relaxer l'aorte de rat précontractée par ce même agoniste stable du TXA₂.

20 15 tous les résultats sont exposés en parallèle avec ceux de deux antagonistes du thromboxane A₂ décrits dans la littérature et qui ont fait l'objet d'études cliniques approfondies : le sulotroban et la SQ-29.548.

Le SQ-29.548 et le U-46619 sont respectivement l'acide [15-[1-alpha,2-bêta (5Z),3-bêta,4-alpha]-7-[3-[[2-[phénylamino)carbonyl]-hydrazino]méthyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque et la 9,11-didésoxy,11-alpha,9-alpha-époxy-méthanoprostaglandine F_{2a}.

25 Les matériels et méthodes utilisés pour les tests pharmacologiques sont ceux décrits dans la littérature.

TABLEAU 2

Liaison au récepteur du thromboxane A₂ des plaquettes humaines
Résultats du test de binding sur plaquettes humaines

Composé numéro	Test de binding		
	10^{-6} M : (%) ¹ affinité	10^{-7} M : (%) ¹ affinité	IC 50 ² (η M)
Sulotroban	55,6	16,5	1100
SQ-29.548	100	72,0	23,2
1	100	65,4	52,8
2	93,6	68,0	
3	67,7		
4	20,1		
5	50,0		
6	72,1		
7	29,8		
8	42,9		
9	33,0		
10	15,4		
11	57,7		
12	63,7		
13	67,2		
14	97,7	60,3	
15	91,9	62,3	
16	92,9	34,0	
17	81,0	16,6	
18	100	46,1	
19	100	88,0	22,7
20	100	88,9	24,2
21	97,8	93,3	3,96
22	1,6		
23	92,2	44,2	
Déviation standard <5%			

TABLEAU 2 (suite)

Composé numéro	Test de binding		
	10^{-6} M : (%) ¹ affinité	10^{-7} M : (%) ¹ affinité	IC 50 ² (η M)
24	93,7	48,8	
25	100	84,1	41,7
26	95,5	62,9	
27	73,7		
28	100	95,2	10,5
29	94,3	93,3	16,9
30	79,6		
31	81,9	39,6	
32	97,4	95,4	7,8
33	95,1	80,8	
34	80,5	42,2	
35	86,7	46,0	
36	86,6	52,4	
37	77,3		
38	45,0		
39	75,6		
40	72,3		
41	77,2		
42	74,5		
43	94,4	63,0	26,9
44	75,9		
45	92,3	50,5	
46	50,0		
47	80,2	51,3	
48	69,3		
49	70,6		
50	79,9	50,4	
Déviation standard <5%			

TABLEAU 2 (suite)

Composé numéro	Test de binding		
	10^{-6} M : (%) ¹ affinité	10^{-7} M : (%) ¹ affinité	IC 50 ² (η M)
51	1,4		
52	98,7	89,4	
53	51,9		
54	98,3	94,9	2,0
55	95,7	76,0	
56	64,7		
57	99,0	93,9	2,8
58	36,5		
59	91,7		
60	98,2	93,3	3,4
61	0,0		
62	67,0		
63	83,2		
64	92,2		
65	79,1		
66	98,6	94,8	1,1
67	3,7		
68	7,5		
69	57,8		
70	46,6		
71	49,6		
72	98,3	95,8	1,3
73	0,0		
74	2,7		
75	93,2	67,4	
76	0,8		
77	13,2		
Déviation standard <5%			

TABLEAU 2 (suite)

Composé numéro	Test de binding		
	$10^{-6} M : (\%)^1$ affinité	$10^{-7} M : (\%)^1$ affinité	IC 50 ² (ηM)
78	63,8		
79	77,8		
80	86,5	52,7	
81	8,1		
82	14,0		
83	98,3	95,6	1,2
84	90,9		
85	93,1		
86	97,6	93,5	3,5
87	79,4		
88	95,3	71,6	4,2
89	96,6		
90	98,6	97,9	2,4
91	2,5		
92	93,3	65,0	57,8
93	98,5	98,0	4,5
94	98,5	92,7	4,5
95	96,9	73,7	23,9
96	92,9	42,5	107,2
97	98,4	94,3	1,83
98	95,6	76,0	18,1
99	95,4	82,0	16,2
100	96,6	83,5	11,5
101	96,9	88,6	5,46
102	97,3	90,8	3,31
103	98,8	95,2	1,62
Déviation standard <5%			

TABLEAU 2 (suite)

Composé numéro	Test de binding		
	10^{-6} M : (%) ¹ affinité	10^{-7} M : (%) ¹ affinité	IC 50 ² (nM)
104	97,9	90,2	7,8
105	98,4		2,82
106	98,5		1,45
107	92,3		43,95
108	89,7		98,48
Déviation standard <5%			

5 ¹ Affinité : Exprime le pourcentage de [³H]SQ-29.548 spécifiquement déplacé par le composé examiné.

2 ² IC 50 : Exprime les concentrations requises pour déplacer 50% de [³H]SQ-29.548 lié aux récepteurs TP α .

10 Test selon :

Cozzi P., Giordani A., Menichincheri M., Pillan A., Pincioli V., Rossi A., Tonani R., Volpi D., Tamburin M., Ferrario R., Fusar D., Salvati P., - Agents combining thromboxane receptor antagonism with thromboxane synthase inhibition : [[[2-(1H-imidazol-1-yl)ethylidene]amino]oxy]alkanoic acids. - *J. Med. Chem.*, 1994, 37, 3588-3604.

15

TABLEAU 3 : Agrégation plaquettaire
Résultats du test d'agrégation plaquettaire sur plaquettes humaines

Composé	Test d'agrégation plaquettaire	
	Acide arachidonique IC 50 ¹ (µM)	U-46.619 IC 50 ¹ (µM)
Sulotroban	11,7	10,5
SQ-29.548	0,035	0,034
1	14,0	9,5
20	0,36	0,48
Déviation standard <5%		

5 ¹IC 50 : Exprime les concentrations requises pour réduire de 50% l'agrégation plaquettaire induite par 0,6 nM d'acide arachidonique (AA) ou par 30 nM de U-46619.

Test décrit selon :

10 Born G.V.R., Cross M. J., - The aggregation of blood platelets. - *J. Physiol.*, 1963, 168, 178-195.

15 Tsuyoshi T., Masayuki Y., Shuichi W., Kazuhiro K., Takashi Y., - Design, synthesis, and pharmacology of 3-substituted sodium azulene - 1 sulfonates and related compounds : Non-prostaglandin thromboxane A₂ receptor antagonists. - *J. Med. Chem.*, 1993, 36, 791-800.

TABLEAU 4 : Contraction de l'aorte de rat
Résultats du test de contraction d'aorte de rat

Composé	Test de contraction d'aorte de rat IC 50 ¹ (μ M)
Sulotroban	1,6.10 ³
SQ-29.548	31,8
1	194,3
19	1,38
20	1,21
25	37,6
28	19,7
32	20,6
43	17,7
Déviation standard <5%	

5 ¹IC 50 : Exprime les concentrations en composé réduisant de 50%
 l'intensité du tonus musculaire de l'aorte de rat induit par le U-46619
 (0,03 μ M).

Test décrit selon :

10 de Tullio P., Pirotte B., Lebrun P., Fontaine J., Dupont L., Antoine M. H.,
 Ouedraogo R., Khelili S., Maggetto C., Masereel B., Diouf O., Podona T.,
 Delarge J., 3-and-4-substituted 4H-pyrido[4,3-e]-1,2,4-thiadiazine 1,1-
 dioxides as potassium channels openers: synthesis pharmacological
 evaluation, and structure-activity relationships. - *J. Med. Chem.*, 1996, 39,
 15 937-948.

TABLEAU 5 : Contraction de fundus de rat
Résultats du test de prévention de contraction de fundus de rat

Composé	Test de prévention de contraction de fundus de rat IC 50 ¹ (nM)
Sulotroban	0,83
SQ-29.548	0,18
1	0,70
20	0,07
Déviation standard <5%	

5 ¹IC 50 : Exprime les concentrations en composé réduisant de 50% l'amplitude maximale de la contraction induite par 5 µg de U-46619.

Test décrit selon :

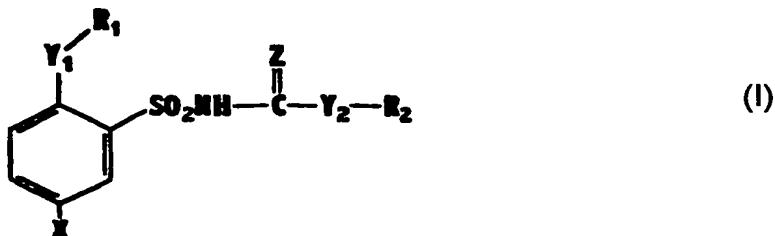
10 Harris N., Greenberg R., Phillips M. B., Michel I. M., Goldenberg H. J.,
Haslanger M. F., Steinbacher T.E., - Effects of SQ-27,427, a thromboxane
A2 receptor antagonist, in the human platelet and isolated smooth
muscle. - *Eur. J. Pharmacol.*, 1984, 103, 9-18.

REVENDEICATIONS

1.- Dérivé de sulfonamides benzéniques répondant à la formule générale (I) :

5

10



dans laquelle :

15 X représente un groupe nitro, cyano, trifluorométhyle, carboxy, halogéno, éventuellement radioactif, alcoxy de 1 à 8 atomes de carbone, alkyle de 1 à 8 atomes de carbone, alkylsulfone de 1 à 8 atomes de carbone, carboxamide ou ester carboxylique d'alcool aliphatique de 1 à 8 atomes de carbone;

20 Y₁ représente un groupe aminé secondaire ou tertiaire, du soufre ou de l'oxygène;

Y₂ représente un groupe -NH, de l'azote ou de l'oxygène;

Z représente de l'oxygène, du soufre, -N-CN ou -CH-NO₂; et

25 R₁ et R₂, qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun indépendamment un groupe alkyle linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, de 1 à 12 atomes de carbone, un groupe alicyclique, saturé ou insaturé, de 3 à 12 atomes de carbone, éventuellement radioactif, un groupe aryle, substitué ou non par un ou plusieurs groupes alkyle en C₁-C₄, alkyloxy en C₁-C₄, nitro, cyano, trifluorométhyle, carboxy et halogène, ou un groupe arylalkyle,

30 ou bien R₁ et/ou R₂ forment avec Y₁ et/ou Y₂ un groupe hétérocyclique de 5 à 7 chaînons, saturé ou insaturé;

un isomère optique de ce dérivé ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ces dérivés.

2.- Dérivé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que X représente groupe nitro, cyano, trifluorométhyle, carboxy, fluoro, chloro, bromo, iodo, méthyle, méthoxy ou méthylsulfone.

5 3.- Dérivé suivant l'une ou l'autre des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que Y₁ représente un groupe -NH et Y₂ représente un groupe -NH ou un atome d'oxygène.

10 4.- Dérivé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que R₁ et R₂ représentent chacun indépendamment un groupe méthyle, éthyle, butyle, tert-butyle, propyle, isopropyle, pentyle, hexyle, heptyle, octyle, décycle, amyle, cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyle, cyclooctyle, cyclododécyle, 2-cyclohexényle, m-toluyle, o-toluyle, p-toluyle, phényle, allyle, adamantyle, norbornyle; caproyle, 3-carboxyphényle, 2,3-diméthylphényle, 15 2,4-diméthylphényle, 2,5-diméthylphényle, 2,6-diméthylphényle, 3,4-diméthylphényle, 3,5-diméthylphényle, 2,4,6-triméthylphényle, furfuryle, benzyle ou 1-phénylethyle.

5.- Dérivé suivant l'une ou l'autre des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que R₂ et Y₂ forment un groupe homopipéridino.

20 6.- Dérivé suivant l'une ou l'autre des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que R₁ et Y₁ forment un groupe morpholino ou homopipéridino.

25 7.- Dérivé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce qu'il est constitué par un sel choisi dans le groupe formé par les sels sodiques, les sels potassiques et les sels d'acides aminés tels que lysine, arginine.

30 8.- Dérivé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce qu'il est choisi dans le groupe comprenant : la N-[(2-méたtoluylamino-5-nitrobenzène)sulfonyl]N'-isopropyl urée, la N-[(2-cyclohexylamino-5-nitrobenzène)sulfonyl]N'-tert-butyl urée, la N-cyano-N'-[(2-méたtoluylamino-5-nitrobenzène)sulfonyl]homopipéridinoamidine, la N-[(2-cycloheptylamino-5-nitrobenzène)sulfonyl]N'-cyclohexyl thiourée, et la N-[(cyclohexén-2-yl)-5-iodobenzène)sulfonyl]N'-pentyl urée.

9.- Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un dérivé de sulfonamide benzénique suivant l'une quelconque des revendications 1 à 8 en mélange avec un excipient pharmaceutique acceptable et éventuellement d'autres agents thérapeutiques.

5 10.- Utilisation d'un dérivé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 8, pour la fabrication d'un médicament pour le traitement et/ou la prévention des maladies impliquant le thromboxane A₂, tel que, par exemple, celles aux niveaux cardio-vasculaire et sanguins, pulmonaires, de la reproduction et rénaux.

10 11.- Utilisation d'un dérivé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 8, comme outil pharmacologique radiomarqué des récepteurs au thromboxane A₂.

THIS PAGE BLANK (USPTO)